

S-1108 眼科領域における基礎的・臨床的検討

大石正夫・宮尾益也・田沢 博・本山まり子・阿部達也
新潟大学医学部眼科学教室*

鈴木明子

秋田赤十字病院眼科

S-1108 の眼科領域における基礎的・臨床的検討を行い以下の成績を得たので報告する。

基礎的検討では本剤の活性体である S-1006 の眼科感染症由来の各種細菌に対する感受性を他剤と比較した。*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella lacunata*, *Haemophilus aegyptius* の MIC は $<0.19 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ と良好な成績であった。しかし *Pseudomonas aeruginosa* には $50 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。また白色成熟家兔の前房水への移行および眼組織内移行を検討した。本剤の前房水濃度は 20 mg/kg 投与後 2 時間に $0.14 \sim 0.16 \mu\text{g/ml}$ であり、外眼部組織には $0.41 \sim 4.15 \mu\text{g/g}$ 、眼内部組織には $0.19 \sim 6.83 \mu\text{g/g}$ の移行濃度が確認された。なお、同時に測定した血清中濃度は $1.27 \mu\text{g/ml}$ であった。臨床的には 1 日 300 mg の分 3、1 週間投与で外眼部感染症に対する有用性を検討した。疾患は眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎、角膜炎、角膜潰瘍の合計 21 例であり全体の有効率は 85% であった。細菌学的には *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococci*, *Propionibacterium acnes* 等が分離同定された。本剤投与後の菌消失率は 82% であった。

なお本剤投与時の副作用は 1 例も認められなかった。

key words : S-1108, 経口セフェム S-1108, 眼感染症

S-1108 は塩野義製薬(株)研究所で新しく合成、スクリーニングされたエステル型セフェム系の経口用の抗生物質である^{1, 2)}。

本剤は 4 位側鎖にピバロイルオキシメチル基をエステル結合させた所謂プロドラッグでもある。また本剤はグラム陽性・陰性の両方に対して広範囲の抗菌スペクトルを有し、しかも β -lactamase に対して安定である³⁾。

今回、我々は基礎的検討としては、臨床分離株に対する薬剤感受性および白色家兔を用いて本剤の前房水内移行と眼組織への移行を血清中濃度と比較検討した。また臨床的には外眼部の各種感染症を中心に本剤を投与しその有用性を検討したので報告する。

I. 方 法

1. 基礎的検討

1) 抗菌力

眼科感染症由来の教室保存株 (1991年), 10 菌種 35 株および累計的な検討として *Staphylococcus*

aureus, *Pseudomonas aeruginosa* の各 20 株について対照薬 ceftam (CFTM), cefotiam (CTM), cefaclor (CCL) と比較検討した。MIC の測定は日本化学療法学会標準法に準じて、一夜培養菌液を用いた。

2) 吸収・排泄

眼科感染症に対する本剤の有用性を予測するために前房水および各眼組織移行を検討した。使用した白色成熟家兔は体重 2.5~3.0 kg であり、本剤を生理食塩水で懸濁液となし、20 mg/kg をネラトンカテーテルにより直接胃腔内に投与した。なお原則的には空腹時測定とした。前房水は投与後 1, 1.5, 2, 3, 4, 6 時間に、眼組織は本剤投与後ピーク値に達すると思われる 2 時間後には白色成熟家兔の眼球を摘出し、各組織に分離後凍結保存した (-70°C)。なお、組織の測定は原則としては組織重量の 2 倍量の phosphate buffer を加えて ULTRA-TURRAX を用いてホモゲナイズした後 4500 rpm で 10 分間遠心分離した上清を用いる bioassay 法で実施した。

*〒951 新潟県新潟市旭町通 1-754

3) 臨床的検討

新潟大学病院の外來に平成2年8月より平成3年12月までに来院した外眼部感染症で患者の同意の得られた合計21例にて検討した。年齢は14才から81才までの男性6例、女性15例であった。疾患は眼瞼炎2例、麦粒腫1例、慢性涙囊炎12例、角膜炎5例、角膜潰瘍1例であった。本剤の投与は1回100mgの1日3回投与がほとんどであり、1例のみは150mgの1日3回投与であった。投与期間は5~7日間で1週間投与が殆どであった。有効性の判定は細菌性外眼部感染症に対する汎用性抗生物質等点眼薬の評価基準、1985⁴⁾に準じて判定を行った。すなわち検出菌の消失が4日以内で主要症状の消失が1週間以内のものは著効とし、菌の消失が1週間以内で、かつ主要症状が2週間以内のものは有効、有効以上に該当する効果を示さなかったものは無効とした。

II. 結 果

1. 抗菌力

10菌種35株の他剤とのMICの比較を表示した(Table 1)。*Haemophilus aegyptius* (4株), *Moraxella lacunata* (7株), *Streptococcus pneumoniae* (8株), *Corynebacterium diphtheriae* (4株), *Neisseria gonorrhoeae* (1株), *Staphylococcus haemolyticus* (2株), *Staphylococcus viridans* (2株), *S. aureus* (4株), *P. aeruginosa*

(2株), *S. aureus* 209p (1株) でいずれも眼科感染症由来の菌種であるが対照薬の内、CFMと比べると1管程度本剤が良好な成績であった。CTMあるいはCCLに比較すればはるかに本剤が2~3管も優れた成績であった。また累計的な比較は、*S. aureus*, *P. aeruginosa* の各20株の成績をTable 2に示した。表の如く *S. aureus* に関してはCTMが最も優れており、1管程度うわまわった結果であったがCCLあるいはCTMに比べると1~3管程度本剤が優れた成績であり、そのMICは0.78 $\mu\text{g/ml}$ に11株(55.0%)があつて分布の山を示した。一方 *P. aeruginosa* についてはいずれも50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の耐性を示していた。

2. 吸収・排泄

前房水および血清の経時的な移行成績を示した(Table 3, Fig. 1)。

前房水内移行濃度は投与後2時間に平均0.15 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示しており、その時の血清中濃度は3.85 $\mu\text{g/ml}$ であった。投与後6時間後の成績はそれぞれ0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下および0.52 $\mu\text{g/ml}$ を示していた。前房水の対血清比は0.006~0.103 (0~4時間)であった。また組織移行も眼瞼、結膜、外眼筋、虹彩・毛様体は0.41~0.59 $\mu\text{g/g}$ の移行を角膜、網膜は1.07, 1.68 $\mu\text{g/g}$, 強膜および視神経には4.15, 6.83 $\mu\text{g/g}$ の移行を示した(Table 4, 5)。

3. 臨床的検討

眼瞼炎(2例)、麦粒腫(1例)、涙囊炎(12例)、

Table 1. Antimicrobial spectrum

($\mu\text{g/ml}$)

Organism	No. of strains	S-1006	cefteram	cefotiam	cefaclor
<i>H. aegyptius</i>	4	<0.19~0.39	<0.19	6.25	25
<i>M. lacunata</i>	7	<0.19	<0.19	0.78	0.39
<i>S. pneumoniae</i>	8	<0.19~3.13	<0.19~3.13	1.56~3.13	1.56~12.5
<i>C. diphtheriae</i>	4	0.39	0.39~0.78	0.19~0.78	0.39~0.78
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	<0.19	<0.19	0.39	0.2
<i>S. hemolyticus</i>	2	<0.19	0.19	0.78	0.39
<i>S. viridans</i>	2	0.39	0.78, 1.56	50	12.5, 50
<i>S. aureus</i>	4	0.78~1.56	1.56~3.13	0.19~0.78	0.78~3.13
<i>P. aeruginosa</i>	2	50, 100	100, <100	>100	>100
<i>S. aureus</i> 209p.	1	0.39	1.56	0.39	0.78

Table 2. Antibacterial activity of S-1006 and
three antibiotics against clinical isolates
(Inoculum size : 10^6 cell/ml)

Organisms (No. of strains)	Antibiotic	MIC (μ g/ml)		
		range	MIC ₅₀	NIC ₉₀
<i>S. aureus</i> (20)	S-1006	0.78~>100	0.78	12.5
	cefteram	0.78~>100	3.13	12.5
	cefotiam	0.39~>100	0.78	3.13
	cefaclor	0.78~>100	1.56	12.5
<i>P. aeruginosa</i> (20)	S-1006	50~>100	100	> 100

Table 3. Aqueous humor and serum concentrations of S-1006
(Rabbit : n=4)
(20mg/kg P.O.)

		[Bioassay]					
		1	1.5	2	3	4	6
Aqueous humor	Hour						
	Case No.						
	1	0.06	0.06	0.16	0.11	<0.05	<0.05
	2	0.07	0.06	0.14	0.09	0.12	<0.05
	3	0.04	0.06				
	4	0.05	0.06				
	Average±S.D.	0.06 ±0.01	0.06	0.15	0.10	0.06	<0.05
Serum	Hour						
	Case No.						
	1	1.66	1.34	3.95	0.80	0.65	0.55
	2	1.99	1.51	3.75	1.14	1.51	0.49
	3	2.89	2.32				
	4	3.42	2.32				
	Average±S.D.	2.49 ±0.81	1.87 ±0.52	3.85	0.97	1.08	0.52

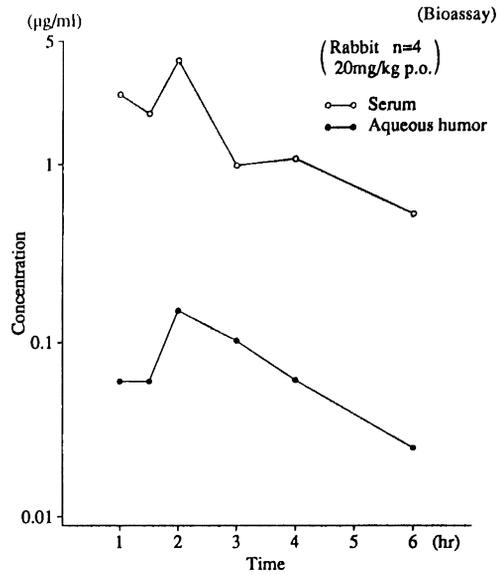
(μ g/ml)

Hour	1	1.5	2	3	4	6
Ratio						
*A/S	0.024	0.032	0.039	0.103	0.006	<0.096

(* A : Aqueous humor)
S : Serum

角膜炎 (5例), 角膜潰瘍 (1例) の合計 21 例の感染症を Table 6 に示した。臨床効果の判定については眼感染症学会の判定基準に準じて判定した。涙嚢炎 12 例中 2 例のやや有効, 無効 1 例を除いて他は全て有

効以上の成績であり, その有効率は 85.0% (17/20) であった (Table 7)。細菌学的には 10 菌種, 18 株が同定分離されておりグラム陽性菌では 10 株中 9 株, グラム陰性菌では 6 株中 5 株が消失し, 全体の消



Hour Ratio	1	1.5	2	3	4	6
*A/S	0.024	0.032	0.039	0.103	0.006	<0.096

*A : Aqueous humor
S : Serum

Fig. 1. Aqueous humor and serum concentrations of S-1006

Table 4. Ocular tissue concentrations of S-1006

(Rabbit n= 4)
(20mg/kg p.o.)

(Bioassay)

Tissues	Concentrations µg/g or µg/ml				Average (µ/g or µg/ml)
	No. 1	2	3	4	
Lid	0.52	0.38	0.49	0.26	0.41±0.12
Bulbar conjunctiva	0.70	0.61	0.46	0.57	0.59±0.10
Extraocular muscle	0.52	0.38	0.86	0.55	0.58±0.20
Cornea	2.31	1.02	0.19	0.77	1.07±0.90
Sclera	7.09	6.63	0.96	1.91	4.15±3.16
Aqueous humor	0.05	0.12	0.02	0.08	0.07±0.04
Iris and ciliary body	0.65	0.44	0.50	0.41	0.50±0.11
Lens	<0.04	<0.04	<0.03	<0.03	<0.04
Vitreous body	0.64	0.01	0.09	0.02	0.19±0.30
Retina and choroid	3.82	1.92	0.11	0.88	1.68±1.61
Optic nerve	13.3	9.07	0.17	4.77	6.83±5.64
Serum	1.48	1.01	1.09	1.50	1.27±0.26

Table 5. Ocular tissue concentrations of S-1006
(Rabbit n=4)
(20mg/kg p.o.) (Bioassay)

Tissues	Concentrations ($\mu\text{g/g}$ or $\mu\text{g/ml}$)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Lid	0.41 \pm 0.12								
Bulbar conjunctiva	0.59 \pm 0.10								
Extraocular muscle	0.58 \pm 0.20								
Cornea	1.07 \pm 0.90								
Sclera	4.15 \pm 3.16								
Aqueous humor	0.07 \pm 0.04								
Iris and ciliary body	0.50 \pm 0.11								
Lens	<0.04								
Vitreous body	0.19 \pm 0.30								
Retina and choroid	1.68 \pm 1.61								
Optic nerve	6.83 \pm 5.64								
Serum	1.27 \pm 0.26								

失率は14/17の82.4%の成績であった (Table 8)。なお、本剤投与前後における本剤によると考えられる副反応は1例も見られなかった。

III. 考 察

以上S-1108の眼科領域における基礎的・臨床的検討を行ってきたが本剤はいわゆる new oral cephem 剤の1つとして、またエステル型の経口剤としてその有用性は既に第40回の化学療法学会総会において紹介されている⁵⁾。その特徴としては前述のごとくグラム陽性・陰性に幅広いスペクトルを有し、吸排の点も比較的個人差がなく一律の排泄率をも確認されている⁵⁾。眼科領域においては特に外眼部感染症の分離菌は宮尾等の報告によるとグラム陽性菌が全体の52%を占め、その内 coagulase negative *Staphylococcus* (CNS) 53%と最も多く次いで *S. aureus*, *S. pneumoniae* とされている⁶⁾。

今までに我々が検討して来た基礎的検討で本剤の有用性はその抗菌力であり、しかもその幅広さであるが *in vitro* の成績が *in vivo* の結果に反映した成績であった。また家兔での吸排試験結果も従来我々が検討して来た同じくエステル型のセフェム剤である cefo-

tiam hexetil⁷⁾, cefditoren pivoxil⁸⁾ あるいは cefdinir⁹⁾ と比較するとその投与量が本剤以外は 50 mg/kg と多いので単純には比較出来ないが、こういった薬剤が dose respons があると仮定すると本剤の移行性の有用性が確認された。抗菌力に関しても眼科感染症由来の分離菌に対して特に *S. pneumoniae*, *S. aureus* 等のグラム陽性菌には 0.19 $\mu\text{g/ml}$ 以下の MIC である事から本剤のこの方面での有用性も示唆された。

以上の基礎的成績の基に臨床的検討として外眼部の感染症を中心に検討したが眼瞼炎、麦粒腫はすべて有効以上の成績でありこの方面での有用性は確認された。しかし、慢性の涙囊炎等の疾患となると73%とその有効率もさがるのでその投与方法の検討も必要と思われた。全体での85%の有効率も従来の経口薬と比較しても決して劣る成績ではなくむしろより良好な成績とも言えると考えている。

一方眼科領域の感染症の治療も他科同様に new quinolone 剤が繁用されており、その成績も非常によいとされている。近年 new quinolone 剤でその安全性、特に眼のメラニンへの吸着性について検討の必要性が強調されている¹⁰⁾。つまりその有効性および

Table 6 - 1. Clinical effects of S-1108

No	Name Sex Age	Diagnosis	Organism Before After	MIC 10 ⁶ CFU/ml (μ g/ml)	Treatment			Effect		Side effects
					Daily dose (mg \times /day)	Duration (days)	Tatal dose(g)	Clinical	Bacteriological	
1	T.K. F 62	Blepharitis (Moderate)	<i>S. epidermidis</i> (-)	0.2	100 \times 3	7	2.10	Excellent	Eradicated	(-)
2	R.H. F 41	Blepharitis (Mild)	<i>Propionibact. acnes</i> (-)	0.05	100 \times 3	6	1.80	Excellent	Eradicated	(-)
3	Y.T. M 49	External horde- olum (Maderate)	<i>Propionibact. acnes</i> <i>Propionibact. acnes</i>	<0.025 <0.025	150 \times 3	7	3.15	Good	Unchanged	(-)
4	T.T. F 69	Chronic dacryocystitis (Moderate)	<i>S. epidermidis</i> <i>S. epidermidis</i>	0.39 0.39	100 \times 3	5	1.50	Excellent	Persisted	(-)
5	N.H. M 66	Chronic dacryocystitis (Moderate)	<i>S. epidermidis</i> (-)	6.25	100 \times 3	7	2.10	Good	Eradicated	(-)
6	K.M. F 47	Chronic dacryocystitis (Moderate)	<i>Candida</i> <i>Candida</i>		100 \times 3	7	2.10	Unkown	Unkown	(-)
7	S.S. F 81	Chronic dacryocystitis (Moderate)	CNS α -hemolytic strept. N.F.R.	12.5 3.13 0.78	100 \times 3	7	2.10	Poor	Exchanged	(-)
8	Y.M. F 68	Chronic dacryocystitis (Moderate)	(-) (-)		100 \times 3	7	2.10	Good	Unkown	(-)
9	O.A. F 65	Chronic dacryocystitis (Moderate)	<i>S. epidermidis</i> <i>Peptostrep. micros</i> <i>Peptostrep. magnus</i> <i>Peptostrep. micros</i>	0.39 0.1 0.1 0.1	100 \times 3	7	2.10	Good	Decreased	(-)
10	T.T. F 62	Chronic dacryocystitis (Moderate)	(-) (-)		100 \times 3	7	2.10	Good	Unkown	(-)

Table 6 - 2. Clinical effects of S-1108

No	Name Sex Age	Diagnosis	Organism Before After	MIC 10 ⁶ CFU/ml (μ g/ml)	Treatment		Effect		Side effects	
					Daily dose (mg \times /day)	Duration (days)	Clinical	Bacteriological		
11	H.N. M 66	Chronic dacryocystitis (Mild)	β -hemolytic strept. γ -hemolytic strept. (-)	0.1 0.1	75 \times 3	7	1.575	Good	Eradicated	(-)
12	S.S. F 86	Chronic dacryocystitis (Moderate)	(-)		100 \times 3	7	2.10	Fair	Unknown	(-)
13	M.E. F 56	Chronic dacryocystitis (Moderate)	(-)		100 \times 3	7	2.10	Fair	Unknown	(-)
14	M.K. F 53	Chronic dacryocystitis (Moderate)	<i>Propionibact. acnes</i> (-)	0.1	100 \times 3	7	2.10	Good	Eradicated	(-)
15	Y.T. F 33	Chronic dacryocystitis (Moderate)	<i>Corynebacterium</i> spp. (<i>Corynebacterium</i> spp.)	0.1 12.5	100 \times 3	7	2.10	Good	Eradicated	(-)
16	N.Y. F 20	Keratitis (Moderate)	<i>S. epidermidis</i> (-)	0.2	100 \times 3	7	2.10	Good	Eradicated	(-)
17	Y.T. M 14	Keratitis (Moderate)	<i>Propionibact. acnes</i> (-)	0.05	100 \times 3	5	1.50	Good	Eradicated	(-)
18	M.A. F 21	Keratitis (Moderate)	(-)		100 \times 3	7	2.10	Good	Unknown	(-)
19	K.K. F 23	Keratitis (Mild)	<i>Corynebacterium</i> spp. (-)	0.2	100 \times 3	7	2.10	Good	Eradicated	(-)
20	S.S. M 21	Keratitis (Moderate)	<i>S. epidermidis</i> (-)	0.78	100 \times 3	7	2.10	Good	Eradicated	(-)
21	M.S. M 17	Corneal ulcer (Moderate)	<i>Propionibact. acnes</i> (-)	0.1	100 \times 3	7	2.10	Good	Unknown	(-)

Table 7. Clinical effectiveness of S-1108

Diagnoses	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate(%)
Blepharitis (Mild)	2	2					2 / 2
External hordeolum (Moderate)	1		1				1 / 1
Chronic dacryocystitis (Mild)	7	1	4		1	1	5 / 6
Chronic dacryocystitis (Moderate)	5		3	2			3 / 5
Keratitis (Mild)	4		4				4 / 4
Keratitis (Moderate)	1		1				1 / 1
Corneal ulcer (Moderate)	1		1				1 / 1
Total	21	3	14	2	1	1	17 / 20 (85.0)

Table 8. Bacteriological effects of S-1108

	Organisms isolated	n	Eradicated	Decreased	Persisted	Exchanged	Unknown	Eradication rate(%)
G P C	<i>S. epidermidis</i>	6	5		1			5 / 6
	α -hemolytic strepto.	1	1					1 / 1
	β -hemolytic strepto.	1	1					1 / 1
	γ -hemolytic strepto.	1	1					1 / 1
	CNS	1	1					1 / 1
	Subtotal	10	9		1			9 / 10
G N R	<i>Propionibacterium acnes</i>	4	3		1	1		3 / 4
	<i>Corynebacterium</i> spp. NFR	2	2			1		2 / 2
	Subtotal	6	5		1	3		5 / 6
O t h e r	<i>Peptostrepto. micros</i>	1			1			0 / 1
	<i>Peptostrepto. magnus</i>					1		
	<i>Candida</i> spp.	1					1	-
	Total	18	14		3	4	1	14 / 17 (82.4)

有用性の点のみ強調されて安全性の点がないがしろにされているのではないかと言う事である。セフェム剤は現在多数販売され、また開発中の薬剤のなかでは最も安全性の高い薬剤である事は事実である。そういった意味での本剤を含んでのセフェム剤の特徴は薬剤禍等が問題になっている現在益々意義があるものと考えられる。

従って以上の基礎的・臨床的な検討成績より、本剤は眼科領域外眼感染症に対して軽症例には1回100

mgの1日3回投与で、涙囊炎等の中等症になると1回150mgの1日3回投与で充分かつ安全な薬剤の一つと考えられ今後の検討に期待するものである。

文 献

- 1) Yoshida T, Hamashima Y, Komatsu Y, Nomura K, Kuwahara S. S-1108, a New Oral Cephem: Antibacterial activity. 29th ICAAC, Abstr. No. 368, Houston, Sep. 17

- ~20, 1989
- 2) Goto S, Tsuji A, Miyazaki S, Matuda H: Antibacterial activity of S-1108, a New Oral Cephem antibiotics. 30th ICAAC, Abstr. No. 663, Atlanta, Oct. 21~24, 1990
 - 3) Yokota T, Arai K: S-1108: Antibacterial activity, stability to β -lactamase, affinity to bacterial penicillin-binding proteins, and synergy of bactericidal effect with serum complement or mousecultured macrophage of its active form, S-1006. 30th ICAAC, Abstr. No. 656, Atlanta, Oct. 21~24, 1990
 - 4) 三井幸彦, 北野周作, 内田幸男, 田中直彦, 小林俊策, 徳田久弥, 大石正夫, 嶋田孝吉, 原 二郎, 塩田 洋: 細菌性外眼部感染症に対する汎用性抗生物質等点眼薬の評価基準, 1985. 日眼, 90: 511~515, 1986
 - 5) 由良二郎, 齋藤 篤: 第40回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。S-1108, 名古屋, 1992
 - 6) 宮尾益也, 本山まり子, 阿部達也, 大石正夫: 新潟大学眼科感染症クリニックにおける検出菌(1990年度)。感染症学雑誌, 66: 248, 1992
 - 7) 大石正夫, 坂上富士男, 本山まり子, 大桃明子, 田沢 博, 宮尾益也: Cefotiam hexetil の眼感染症に対する臨床応用のための基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-6): 871~883, 1988
 - 8) 大石正夫, 宮尾益也, 田沢 博, 本山まり子, 阿部達也, 今井 晃, 大桃明子: 眼科領域における ME-1207 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40 (S-2): 651~659, 1992
 - 9) 大石正夫, 坂上富士男, 本山まり子, 大桃明子, 田沢 博, 宮尾益也: 眼科領域における Cefdinir の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 37 (S-2): 1101~1111, 1989
 - 10) 三井幸彦: フルオロキノロン剤の問題点。あたらしい眼科 9: 215~233, 1992

Basic and clinical studies of S-1108 in ophthalmology

Masao Oishi, Masuya Miyao, Hiroshi Tazawa, Mariko Motoyama and Tatsuya Abe
Department of Ophthalmology, School of Medicine, Niigata University
757 Ichibancho, Asahimachidori Niigata 951, Japan

Akiko Suzuki
Department of Ophthalmology, Akita Red Cross Hospital

Basic and clinical studies were performed and the following results were obtained.

1) In basic studies, the activity of S-1006 was compared with other cephem antibiotics against organisms (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella lacunata*, *Haemophilus aegyptius* and *Pseudomonas aeruginosa*) isolated from various eye infections. The MIC range against these organisms was for the most part 0.19~1.56 $\mu\text{g/ml}$, but >50 $\mu\text{g/ml}$ against *P. aeruginosa*. The concentrations in the aqueous humor of the anterior chamber reached a peak of 0.14~0.16 $\mu\text{g/ml}$ 2 hours after oral administration of 20 mg/kg to mature white rabbits.

Extraocular tissue concentrations at 2 hours were 0.41~0.59 $\mu\text{g/g}$, intraocular tissue concentrations were 1.07~6.83 $\mu\text{g/g}$, and serum levels were 1.27 $\mu\text{g/ml}$.

2) In clinical studies, we administered S-1108 in a dose of 100 mg three times a day to 21 patients (blepharitis 2, external hordeolum 1, chronic dacryocystitis 12, keratitis 5, corneal ulcer 1). The total clinical efficacy rate was 85.0%. All organisms isolated (*Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes*) were eradicated except 2 cases. The bacteriological effect was 82.4% after treatment.

No side effects were observed in any of the 21 cases.